

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 746 313

(21) N° d'enregistrement national : 96 03579

(51) Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 31/40 // (A 61 K 31/40, 38;28)

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 22.03.96.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 26.09.97 Bulletin 97/39.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

(72) Inventeur(s) : BIZOT ESPIARD JEAN GUY,  
DELAGRANGE PHILIPPE, GUARDIOLA LEMAITRE  
BEATRICE, VANHOUTTE PAUL MICHEL, CIPOLLA  
NETO JOSE, NAGAI KATSUYA et PENICAUD LUC.

(73) Titulaire(s) : .

(74) Mandataire :

(54) UTILISATION DE LA MELATONINE ET DES LIGANDS MELATONINERGIQUES POUR L'OBTENTION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA PREVENTION ET AU TRAITEMENT DU DIABETE ET DES COMPLICATIONS DIABETIQUES.

(57) Utilisation de la mélatonine et des ligands mélatoninergiques pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques.

FR 2 746 313 - A1



L'invention concerne l'utilisation de la mélatonine et des ligands mélatoninergiques pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète insulino-dépendant de type I, du diabète non insulino-dépendant de type II, et des complications diabétiques.

5 De nombreux analogues de la mélatonine (5-méthoxy N-acétyl tryptamine), hormone sécrétée par la glande pinéale, ont été décrits dans des brevets. Certains évoquent l'utilisation d'analogues de la mélatonine pour le traitement du diabète, et citent à cet effet Clinical Endocrinology, 1986, vol 24, pp 359-364. Pourtant cet article a seulement trait à la diminution de la sécrétion de la mélatonine due à l'atteinte des fibres nerveuses  
10 sympathiques issues des ganglions cérébraux supérieurs lors de complications neurologiques du diabète. En aucune façon n'est étudié l'effet de l'administration de mélatonine ou de ses analogues sur le diabète. Seul un traitement palliatif de la carence en mélatonine induite par les neuropathies serait envisageable par l'homme du métier à la lecture de cette publication.

15 Au contraire, il apparaît à l'homme du métier, au vu de l'état de la technique, que la mélatonine pourrait être diabétogène.

20 Certaines données de la littérature suggèrent que l'activité accrue de la glande pinéale entraînerait des diabètes. En effet, on a observé que le déclenchement des diabètes insulino-dépendants était plus important pendant les mois d'hiver et à la puberté, quand les niveaux de mélatonine sont plus élevés (Diabetes Research, 1987, vol 5, pp 83-87).

Diverses expériences ont été réalisées pour étudier le rôle de la mélatonine sur la concentration de glucose plasmatique et sur la sécrétion d'insuline.

La libération d'insuline par les îlots de Langerhans isolés in vitro a été mesurée : certains auteurs n'ont trouvé aucun effet de la mélatonine (Endocrinology, 1972, vol 91, pp

809-816), tandis que d'autres ont montré l'action inhibitrice de la mélatonine sur la sécrétion d'insuline (Hormone research, 1974, vol 5, pp 21-28).

La demanderesse a découvert au contraire que, de manière surprenante, la mélatonine et les ligands agissant sur le système mélatoninergique étaient utiles dans le 5 traitement du diabète et de ses complications. Ils pouvaient notamment potentialiser fortement l'action de l'insuline ou stimuler sa libération.

La mélatonine et les ligands mélatoninergiques s'avèrent donc de bons candidats pour le traitement du diabète.

Un mauvais contrôle de la glycémie entraîne des complications souvent très graves.  
10 La mélatonine et les ligands mélatoninergiques favorisent le contrôle de la glycémie. Ils sont donc également très utiles dans la prévention ou le traitement des complications diabétiques.

En particulier, ils sont utiles dans la prévention ou le traitement des complications diabétiques vasculaires, comme l'artérite des membres inférieurs, l'atteinte coronarienne,  
15 l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, et l'artéiosclérose, en particulier l'artéiosclérose cérébrale.

Ils sont également utiles dans la prévention ou le traitement des complications diabétiques métaboliques comme l'acidocétose diabétique, le coma hyperosmolaire hyperglycémique non cétosique et l'acidose lactique.

20 Ils sont également utiles dans la prévention ou le traitement des complications diabétiques oculaires, comme les rétinopathies diabétiques, les atteintes du nerf optique et le glaucome néovasculaire, les atteintes de la chambre antérieure, et les atteintes du cristallin, en particulier la cataracte.

25 Ils sont en outre utiles dans la prévention ou le traitement des complications diabétiques rénales, comme la néphropathie glomérulaire, la glomérulopathie, les infections urinaires liées à une néphropathie interstitielle, la nécrose papillaire, l'insuffisance rénale.

30 Ils sont par ailleurs utiles dans la prévention ou le traitement des complications diabétiques neurologiques, comme les neuropathies diabétiques, en particulier les polynévrites, les mononévrites, les multinévrites, la neuropathie végétative et les troubles trophiques, comme le problème du pied diabétique.

Ils sont enfin utiles dans la prévention ou le traitement des complications cutanées du diabète, comme le prurit, les bouffées vaso-motrices, la dermopathie diabétique, la nécrobiose lipoïdique, la bullose diabétique, le granulome annulaire, les infections cutanées bactériennes et les mycoses associées au diabète.

5 L'invention concerne donc l'utilisation de la mélatonine et des ligands mélatoninergiques pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète insulino-dépendant de type I, du diabète non insulino-dépendant de type II, et des complications diabétiques.

10 Plus particulièrement l'invention concerne l'utilisation, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques, des ligands mélatoninergiques de formule (I) qui sont :

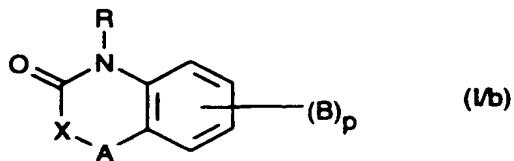
- la mélatonine
- et les ligands mélatoninergiques
  - de formule (I/a) :



15

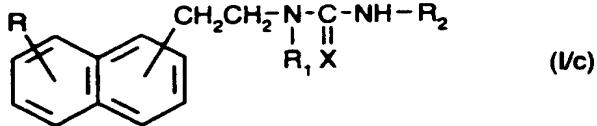
dans laquelle R et A sont tels que décrits dans EP 447285,

- de formule (I/b) :



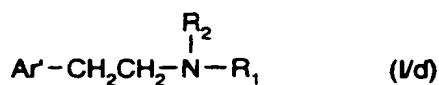
dans laquelle R, X, A, B et p sont tels que définis dans EP 506539,

- 20 • de formule (I/c) :



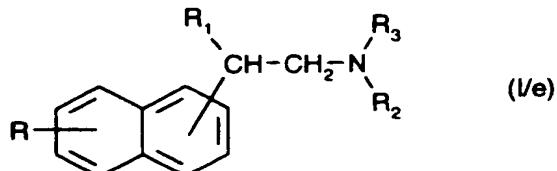
dans laquelle R, R<sub>1</sub>, X et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans EP 530087

- de formule (I/d) :



dans laquelle  $\text{Ar}'$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_1$  sont tels que définis dans EP 527687,

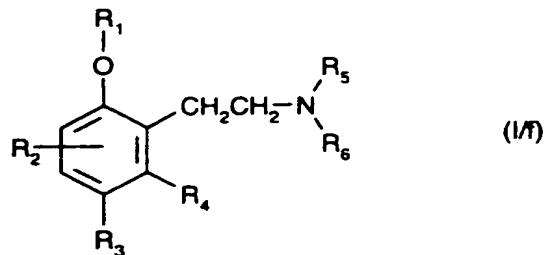
- de formule (I/e) :



5

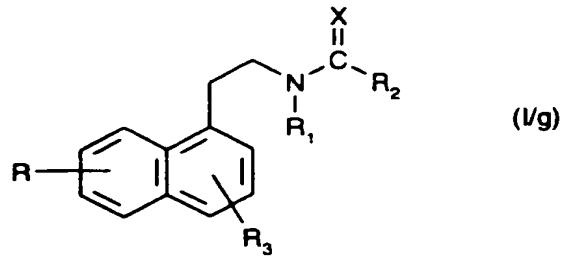
dans laquelle  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  sont tels que définis dans EP 562956,

- de formule (I/f) :



dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_6$  sont tels que définis dans EP 591057,

- 10     • ou de formule (I/g) :



dans laquelle  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{X}$  sont tels que définis dans EP 662471,

les brevets ou demandes de brevets cités ci-dessus étant incorporés par référence.

15     L'invention concerne également l'utilisation, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques, d'autres ligands mélatoninergiques que ceux contenus dans les formules (I/a) à

(I/g) telles que définis ci-dessus. Par exemple, l'invention concerne l'utilisation pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques, des composés décrits dans les documents suivants : WO 9525514, FR 2718964, WO 9529173, WO 9517405, EP 656209, EP 655243,  
5 US 5403851, WO 9412475, WO 9500478, US 5300481, EP 585206, US 5196435, EP 513702, EP 420064, WO 9206955, EP 483077 et EP 641565, WO 9100095, WO 9014084, WO 8904659, EP 305194, EP 300630, WO 8807367, EP 281242, WO 8700432, US 4614807, EP 106813, FR 2455037, FR 2329274, SU 445661, US 5314908, US 5283343, US 5206377, US 5093352, WO 8901472, GB 2192001, FR 2718445, WO 9527712, WO  
10 9416692 et EP 578620.

La présente invention concerne également l'utilisation de la mélatonine et des ligands mélatoninergiques, en association avec de l'insuline, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques.

15 Plus particulièrement, cette invention concerne l'utilisation des ligands mélatoninergiques de formules (I/a) à (I/g) telles que décrites précédemment, en association avec de l'insuline, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques.

20 L'invention concerne également l'utilisation de la mélatonine et des ligands mélatoninergiques en association avec des principes actifs antidiabétiques, notamment les composés de la famille des sulfamides ou de la famille des biguanides, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques.

25 En particulier la présente invention concerne l'utilisation des ligands mélatoninergiques de formules (I/a) à (I/g) telles que définies précédemment, en association avec des principes actifs antidiabétiques, notamment les composés de la famille des sulfamides ou de la famille des biguanides, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques.

30 L'invention s'étend également aux compositions pharmaceutiques contenant de la mélatonine ou un ou plusieurs ligands mélatoninergiques en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, utiles dans la prévention et le traitement du diabète et des complications diabétiques.

L'invention s'étend ainsi aux compositions pharmaceutiques contenant un ligand mélatoninergique de formules (I/a) à (I/g), telles que définies précédemment, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, utiles dans la prévention et le traitement du diabète et des complications diabétiques.

5 L'invention concerne aussi les compositions pharmaceutiques contenant de la mélatonine ou un ou plusieurs ligands mélatoninergiques, en association avec de l'insuline, combinés avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, utiles dans la prévention et le traitement du diabète et des complications diabétiques.

10 En particulier, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant un ou plusieurs ligands mélatoninergiques de formules (I/a) à (I/g) telles que décrites précédemment, en association avec de l'insuline, combinés avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

15 L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant de la mélatonine ou un ou plusieurs ligands mélatoninergiques, par exemple les ligands mélatoninergiques de formules (I/a) à (I/g) telles que définies ci-dessus, en association avec un ou plusieurs principes actifs antidiabétiques, notamment en association avec un ou plusieurs composés de la famille des sulfamides ou de la famille des biguanides, utiles dans la prévention et le traitement du diabète et des complications diabétiques, combinés avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

20 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermatiques, 25 et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g par 24 heures en 1 ou 2 prises, plus particulièrement entre 1 à 100 mg, par exemple entre 1 à 10 mg.

30 Il est connu que l'insulinorésistance, notamment dans le diabète de type II, se traduit par une altération de l'efficacité biologique de l'insuline (Kahn CR et al. In Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus Grill V. and Effendic S. (Eds) New

York, Raven Press (1988) pp 227-239 et Reaven G.M. et al. Diabetes 1993, 42, pp 1324-1332), entraînant notamment une baisse de l'effet stimulant de l'insuline sur la captation et l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques insulino-sensibles (Beck-Nielsen H. In the Diabetes Annual /4 Alberti KGGM and Knall L.P. (eds). North Holland, Amsterdam, 5 Elsevier Science (1988), pp 565-91).

Il est également connu que la régulation de la glycémie dans les conditions physiologiques normales met en jeu la captation du glucose par les cellules des tissus périphériques, en particulier le muscle squelettique. En effet, celui-ci participe de plus de 80 % à la captation de glucose dans les tissus, comme l'ont montré des expériences de 10 clamp euglycémique hyperinsulinémique chez l'homme non diabétique.

En outre, le muscle squelettique est considéré comme le site majeur de la résistance à l'insuline chez le patient atteint de diabète de type I (Am. J. Physiol. 1993, vol 264, n°5, partie 1, pp E756-E762), ou de diabète de type II (J. Clin. Invest. 1993, vol 92, n°1, pp 486-494).

15 La demanderesse a présentement découvert que la mélatonine et des ligands mélatoninergiques agissaient comme modulateur de la glycémie (exemple A), notamment par le biais de l'augmentation du nombre de transporteurs de glucose Glut 4 sur les membranes du muscle squelettique (exemple B).

Des études *in vivo* et *in vitro* ont confirmé l'utilité de la mélatonine et de ses analogues.

20 **EXEMPLE A : TEST DE TOLERANCE A L'INSULINE**

Des rats mâles Wistar âgés de 4 semaines, placés en cycle 12-12 (alternance de 12h de lumière - 12h d'obscurité), sont anesthésiés à 9h, soit 2h après le début de la période lumineuse (CT 2).

25 Un prélèvement est réalisé par l'artère caudale afin d'évaluer la glycémie et l'insulinémie basales.

Une charge en insuline (0,025 U/100 g) est injectée au rat et des échantillons de sang sont recueillis à 0, 5, 15, 30, 45 et 60 minutes après l'injection pour déterminer les concentrations plasmatiques en glucose.

Les composés utilisés selon l'invention testés par voie intrapéritonéale 30 minutes avant la charge en insuline, provoquent une baisse de la glycémie plus importante que celle enregistrée chez les rats contrôle, qui n'ont pas reçu d'injection des composés utilisés selon l'invention.

- 5 Les composés utilisés selon l'invention renforcent donc l'action hypoglycémiant de l'insuline. A ce titre, ils sont utiles pour le traitement des pathologies diabétiques.

**EXEMPLE B : ETUDE DE LA POPULATION DE TRANSPORTEURS DE GLUCOSE GLUT 4 DANS LE MUSCLE SQUELETTIQUE**

- 10 Le transport de glucose dans la cellule est réalisé par diffusion facilitée par une famille de transporteurs. Parmi ceux-ci, Glut 4, transporteur présent dans les tissus insulino-sensibles comme le muscle squelettique, permet une entrée de glucose proportionnelle à l'insulinémie.

La mesure de la population de transporteurs Glut 4 est effectuée sur le muscle squelettique de rats contrôle et de rats pinéalectomisés, par une expérience classique de Western Blot.

**Anticorps anti-Glut 4 :**

- 15 L'anticorps utilisé est un sérum polyclonal de lapin. Celui-ci a été produit par l'injection de transporteurs de glucose synthétiques à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande mâles.

**Préparation des membranes :**

- Du tissu musculaire d'un rat est homogénéisé dans 7 volumes de tampon (Tris 10 nM, EDTA 1 nM, sucre 250 nM, pH 7,4), et centrifugé (100 g, 10 min). Le surnageant est recueilli et le culot est resuspendu dans la solution tampon et centrifugé de nouveau. Le surnageant recueilli est mélangé au premier et l'ensemble est centrifugé à 150 000 g pendant 75 min. Le culot final est resuspendu dans la solution tampon.

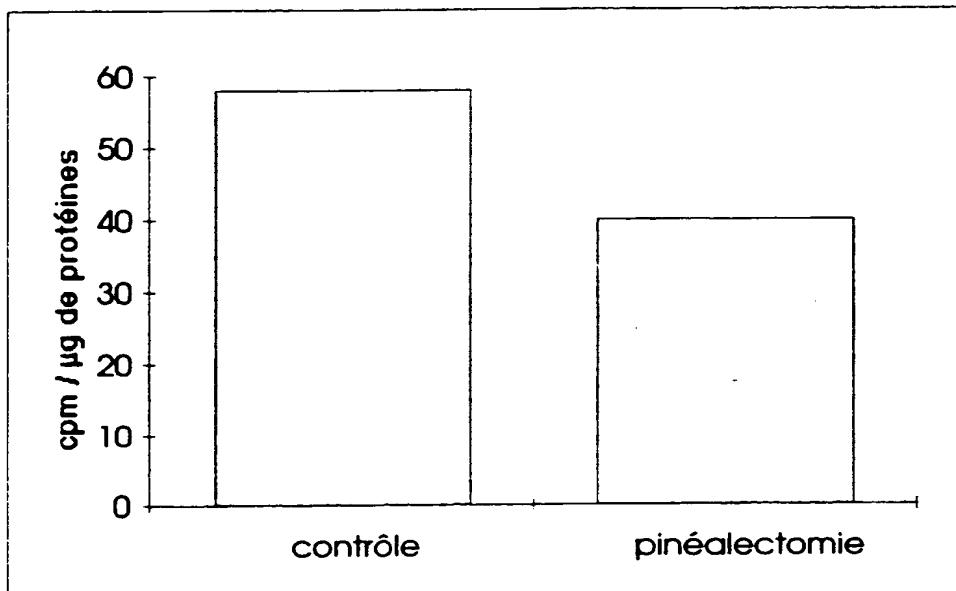
**Western-Blot :**

- 25 Les préparations membranaires (20-40 µg de protéines) sont disposées dans un gel SDS-PAGE (10 %). Après migration, les protéines sont transférées sur une membrane de nitrocellulose.

Les sites non spécifiques sont bloqués par de la serumalbumine bovine. La feuille de nitrocellulose est incubée avec les anticorps anti-Glut 4 (1/10ème), lavée puis incubée avec de la protéine A marquée à l'iode 125I.

Après autoradiographie, les signaux radioactifs sont découpés et leur radioactivité est mesurée par un compteur Gamma.

Résultats : Population de Glut 4 dans la fraction membranaire totale de muscle squelettique.



- 5 Un animal sans glande pinéale, principal site de production de la mélatonine, présente donc une diminution du nombre de transporteurs Glut 4 sur les membranes des cellules du muscle squelettique.

10 Ce résultat significatif suggère que la mélatonine a une action sur la population de transporteurs Glut 4 dans le muscle squelettique et, par voie de conséquence, sur la régulation de la glycémie.

La mélatonine et les ligands mélatoninergiques sont donc de bons candidats pour assurer le maintien de la concentration plasmatique en glucose et pourront fournir des médicaments intéressants pour la prévention et le traitement du diabète et des complications diabétiques.

On sait également que

- 15 Les deux voies principales qui régulent les apports et les dépenses énergétiques, la voie nerveuse et la voie hormonale, sont interdépendantes.

Ainsi les noyaux suprachiasmatiques qui sont impliqués dans le contrôle nerveux du métabolisme énergétique via l'hypothalamus exercent ce contrôle par le système nerveux

autonome sympathique et parasympathique, ce qui se traduit par une modulation de la sécretion hormonale (insuline et glucagon par le pancréas), une libération de catécholamines par les surrénales ainsi qu'une modulation des enzymes du métabolisme énergétique en particulier au niveau du foie et des tissus adipeux. (Yamamoto H., Nagai K. et al. Biomedical Research. 1984, 5(1), pp 55-60).

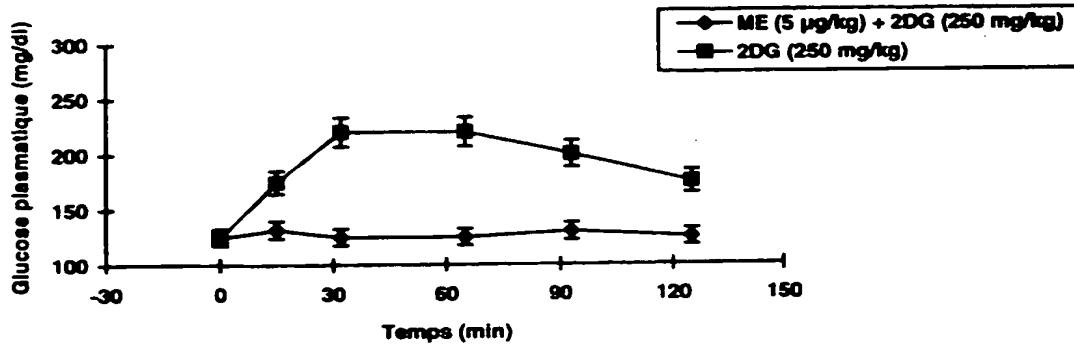
L'injection de 2-déoxy-D-glucose, en provoquant une glucopénie au niveau central ayant pour conséquence une hyperglycémie en périphérie (liée à une augmentation du glucagon et des catécholamines et à une diminution de l'insuline plasmatique) est l'un des modèles pour reproduire le dérèglements du contrôle exercé par le système nerveux sur le métabolisme énergétique (notamment sur l'insulinosécrétion) dans la pathologie du diabète (Yamamoto H., Nagai K. et al. Endocrinology 1985, 117, pp 468-473).

Des données cliniques confirment qu'il existe chez les diabétiques un dérèglement du contrôle exercé par le système nerveux sur le métabolisme énergétique (augmentation de l'activité sympathique, augmentation des catécholamines plasmatiques avec pour conséquence une diminution de la libération d'insuline. (Christensen N.J. Diabetologia 1979, 16, pp 211-224).

### PROTOCOLE

Des rats mâles WISTAR (250 - 300 g) maintenus en cycle 12/12 (lumière 08 h - 20 h) à la température de  $24 \pm 1^\circ\text{C}$  reçoivent une injection de 2-déoxy-D-glucose (250 mg/kg I.P.).  
Chez les animaux traités 5 min auparavant par la mélatonine (5 µg/kg I.P) en solution, l'hyperglycémie provoquée par le 2-déoxy-D-glucose est totalement inhibée pendant les 2 heures suivant l'injection de mélatonine.

### Effet de la mélatonine (ME) sur l'hyperglycémie induite par le 2-déoxy-D-glucose (2-DG)



**CONCLUSION :**

La mélatonine et les ligands exercent donc un effet hypoglycémiant puissant et permettent donc au clinicien d'agir contre une perturbation de la régulation centrale de la glycémie.

**REVENDICATIONS**

1. Utilisation de la mélatonine et des ligands mélatoninergiques pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1 de la mélatonine pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques.
- 10 3. Utilisation selon la revendication 1 des ligands mélatoninergiques pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques.
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 de la mélatonine et des ligands mélatoninergiques pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète du type I.
- 15 5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 de la mélatonine et des ligands mélatoninergiques pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète du type II.
6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 de la mélatonine et des ligands mélatoninergiques pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement des complications diabétiques.
- 20 7. Utilisation de la mélatonine et des ligands mélatoninergiques en association avec de l'insuline pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques.
8. Utilisation de la mélatonine et des ligands mélatoninergiques en association avec des principes actifs antidiabétiques pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention et au traitement du diabète et des complications diabétiques.
- 25

9. Compositions pharmaceutiques contenant de la mélatonine ou un ou plusieurs ligands mélatoninergiques en association avec de l'insuline, combinés avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

10. Compositions pharmaceutiques contenant de la mélatonine ou un ou plusieurs ligands mélatoninergiques en association avec un ou plusieurs principes actifs antidiabétiques, combinés avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2746313

N° d'enregistrement  
nationalFA 527408  
FR 9603579

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
T	<p>DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US 125:266356, XP002023177 * abrégé * &amp; IGAKU TO SEIBUTSUGAKU, vol. 133, no. 2, 10 Août 1996, pages 65-67, YUKISUMI, IIZUKA: "Effect of melatonin on serum glucose and insulin levels in rats" * page 66; tableau 1 *</p> <p>---</p>	1-10
T	<p>JOURNAL OF PINEAL RESEARCH, vol. 20, no. 3, Avril 1996, pages 164-172, XP000614566 CONTI, A. ET AL: "Role of the pineal gland and melatonin in the development of autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice" * le document en entier *</p> <p>---</p>	1-10
D,X	<p>EP-A-0 591 057 (ADIR ET COMPAGNIE) 6 Avril 1994 * le document en entier * * especially page 8, line 33 *</p> <p>---</p>	1-10
X	<p>RESEARCH COMMUNICATIONS IN CHEMICAL PATHOLOGY AND PHARMACOLOGY, vol. 80, no. 2, Mai 1993, pages 211-223, XP000614755 PIERRFICHE, G. ET AL: "Antioxidant activity of melatonin in mice" * le document en entier * * especially page 215, Table I *</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-10
1	<p>Date d'achèvement de la recherche 23 Janvier 1997</p>	<p>Examinateur Mair, J</p> <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgarion non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2746313

N° d'enregistrement  
nationalFA 527408  
FR 9603579

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO-A-95 27202 (CIBA-GEIGY AG) 12 Octobre 1995 * le document en entier * * especially page 2, line 32 * ---	1-10
X	INTERN.J.NEUROSCIENCE, vol. 62, no. 1-2, Janvier 1992, pages 89-96, XP000614372 SANDYK, R. ET AL: "Is the pineal gland involved in the pathogenesis of endometrial carcinoma?" * page 94, ligne 3-4 * ---	1-6
X	PSYCHIATRY RESEARCH, vol. 29, no. 1, Juillet 1989, pages 17-27, XP000614311 MUKHERJEE, S. ET AL: "Persistent tardive dyskinesia and neuroleptic effects on glucose tolerance" * page 23, ligne 29-30 * ---	1-6
X	EXPERIENTIA, vol. 51, 1995, page a47 XP000616041 CONTI, A. ET AL: "Do the pineal gland and melatonin play a role in diabetes mellitus type I ?" * abrégé * -----	1-6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.9)
1	Date d'achèvement de la recherche 23 Janvier 1997	Examinateur Mair, J
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul      Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie      A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général      O : divulgation non-titrée      P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention      E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.      D : cité dans la demande      L : cité pour d'autres raisons      &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		